

出國報告(出國類別：開會)

日本腎臟醫學會 2010 年會  
(第 53 回日本腎臟学会學術總會)  
(Japan Kidney Week 2010)

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：楊松昇、主治醫師

派赴國家：日本

報告日期：99 年 6 月 26 日

出國時間：99 年 6 月 16 日至 6 月 18 日

## 摘要：

本次會議為日本腎臟醫學第 53 次年會，於兵庫縣神戶市舉行，為期三天 (6/16-6/18)。主題為腎臟在全身的統合角色。除日本國內數位國際級著名教授發表專題演講外、亦邀請十多位歐美國際著名學者在本次大會中發表專題演講。本次大會重點在於討論腎臟對水分、電解質、血壓平衡的角色認識與研究及腎臟在自體免疫疾相關疾病機轉之探討。日本國內學者代表為岡山大學醫齒藥學綜合研究科腎、免疫、內分泌代謝內科學教授，發表題目為：「全身を制御する腎臓 —33 年の腎臓研究を顧みて；腎臓在全身的統合角色—33 年腎臓相關研究之回顧」，外賓演講代表為 University of Amsterdam, The Netherlands 之 Jan J. Weening 教授發表題目為：「Systemic Lupus Erythematosus: An update on the pathogenesis and classification; 紅斑性狼瘡: 病理機轉及分類新知」及 INSERM Hôpital Tenon, Paris, France 之 Pierre Ronco 教授發表題目為：「Pathophysiology of membranous nephropathy: some answers, more questions; 膜性腎病變病理生理機轉：有了答案卻也發現更多的問題」。會中並提出新的研究策略及衛生政策方向以利腎臟病之預防與治療。

目次	頁次
封面.....	1
摘要.....	2
本文.....	4-12
目的.....	4
過程.....	5-11
心得及建議.....	12

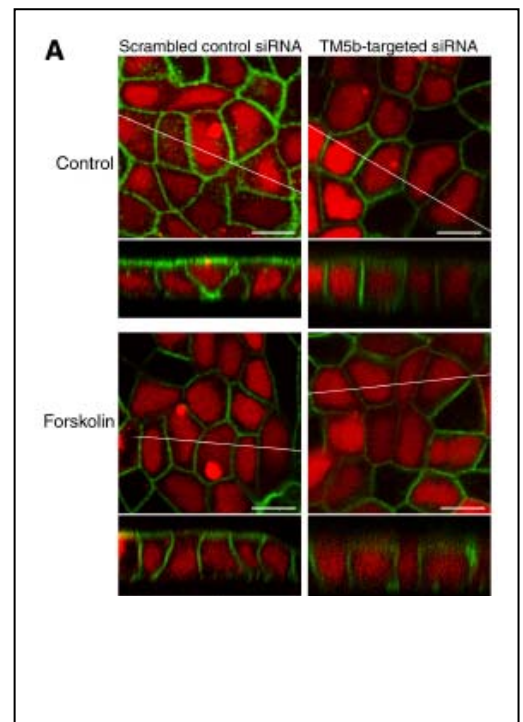
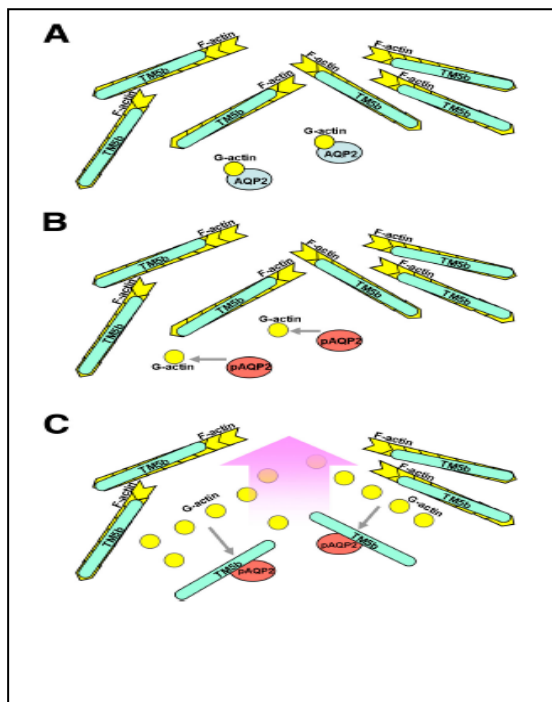
## 本文

### 目的:

楊員近年研究一直專注於腎臟對於電解質及血壓新的調控機轉之探討，並與日本國立東京醫科齒科大學 腎臟科 佐佐木 成教授、內田 信一教授及國立東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教授有研究合作。楊員同時與本會議中以壁報方式發表題為：SPAK knockout mice manifest Gitelman' s syndrome and impaired vasoconstriction (SPAK 基因剔除小鼠表現吉德曼症候群及血管收縮不良) 之研究結果。

## 過程:

首日(6月16日)早上至會場報到後先出席「大島賞(年輕研究學者獎)」受獎人之演講。本次的受獎的野田 裕美醫學博士正是楊員於國立東京醫科齒科大學 腎臟內科博士進修時的學姊。野田 裕美醫學博士於東京醫科齒科大學腎臟內科十多年研究專注於尿崩症(Diabetes Insipidus)及水通道(Aquaporin)功能表現及調控之研究。本次以「腎における水輸送制御メカニズムの解明と水代謝疾患に対する新規治療法開発; 腎臟對水份調控機轉分析及水分代謝異常疾病之新治療方法之開發」為題發表其研究成果。新發現 TM5b 蛋白為調控水通道 2 號的角色及未來可能開發新的可影響 TM5b 蛋白功能之藥物來達到影響水通道 2 號 的 功 能 表 現 及 調 控 。



下午出席壁報發表，並以「SPAK knockout mice manifest Gitelman' s syndrome and impaired vasoconstriction」(SPAK 基因剔除小鼠表現吉德曼症候群及血管收縮不良) 為題發表研究結果。

註冊號碼:40020

物件號碼: P-005

發表方式: 壁報

標題:SPAK 基因剔除小鼠表現吉德曼症候群及血管收縮不良

第一作者姓氏:楊

第一作者名字:松昇

分類: 通道及運輸器 I

發表日期: 2010/6/16

開始時間: 15:30

結束時間: 16:30

地點: 神戶國際展示館

名字 (主持人): Michio Kuwahara

單位 (主持人): Shuwa 綜合醫院

發表方式:

壁報:6 分鐘發表 , 3 分鐘 討論

摘要如下

**楊松昇<sup>1</sup>、吳錦楨<sup>2</sup>、林淑華<sup>3</sup>、內田 信一<sup>4</sup>、佐佐 木成<sup>4</sup>、林石化<sup>1</sup>**

**1 三軍總醫院 腎臟內科、2 國防醫學院 藥理學科、3 台灣大學 醫技研究所、4 東京醫科齒科大學 腎臟內科**

Polymorphisms in the STK39 gene encoding SPAK [STE20 (sterile 20)/SPS1-related proline/alanine-rich kinase] have been identified as hypertension susceptibility genes in humans. SPAK interacts with WNK [With-No-Lysine (K)] kinases 1 and 4 to regulate ionic transporters,  $\text{Na}^+$ - $(\text{K}^+)$ - $(2)\text{Cl}^-$  [N(K)CC]. Mutations in WNK1 and 4 and N(K)CC can cause changes in blood pressure and dyskalemia in humans. To elucidate the physiologic role of SPAK *in vivo*, we generated and analyzed SPAK-null mice by targeting

disruption of exons 9 and 10 of SPAK. Blood pressure, aortic contractility, blood and urine electrolytes and biochemistries, and relevant protein expression in the kidneys and aortic tissues were examined. Compared with SPAK<sup>+/+</sup> mice littermates, SPAK<sup>+/-</sup> mice exhibited hypotension without significant electrolyte abnormalities while the SPAK<sup>-/-</sup> mice not only exhibited hypotension but also recapitulated Gitelman's syndrome (GS) with hypokalemia, hypomagnesemia, and hypocalciuria. In the kidney tissues of SPAK<sup>-/-</sup> mice, the expression of total and phosphor (p-)NCC was markedly decreased but that of p-OSR1, total NKCC2 and p-NKCC2 was significantly increased. In aortic tissues, both SPAK<sup>+/-</sup> and SPAK<sup>-/-</sup> mice had impaired response to phenylephrine (a selective  $\alpha_1$ -adrenergic agonist) and bumetanide (a NKCC1 inhibitor). While total NKCC1 expression was increased, p-NKCC1 was decreased. Thus, SPAK-null mice have defects of NCC in the kidneys and NKCC1 in the blood vessels, leading to hypotension through renal salt wasting and vasodilatation. SPAK may be a promising target for anti-hypertensive therapy.

SPAK激酶的基因 $STK39$ 的多型性已知與人類高血壓的發生率有關。SPAK激酶會與WNK1 and 4 激酶作用來調控鈉(鉀)氯離子共同通道[N(K)CC]。WNK及N(K)CC基因的變異會導致人類的血壓及鉀離子濃度異常之遺傳性疾病。爲了要了解SPAK在體內的生理功能，我們將SPAK基因的第9及10號編碼知外顯基因破壞後製作出SPAK基因剔除小鼠。並分析SPAK基因剔除小鼠的血壓、主動脈張力、血液及尿液相關電解質及腎臟及主動脈相關表現的蛋白的變化。與正常小鼠(SPAK<sup>+/+</sup>)比較，單股SPAK基因剔除小鼠

(SPAK<sup>+/-</sup>)有低血壓但無電解質平衡異常而雙股SPAK基因剔除小鼠(SPAK<sup>-/-</sup>)則有低血壓外更表現出吉德曼症候群之症狀包含低血鉀、低血鎂及低尿鈣。在SPAK<sup>+/-</sup>小鼠腎臟組織發現全量及磷酸化之NCC會明顯減少，而磷酸化之OSR1、全量及磷酸化之NKCC會顯著增加。在主動脈組織，SPAK<sup>+/-</sup>及SPAK<sup>-/-</sup>剔除小鼠主動脈張力對甲型腎上腺刺激素(phenylephrine)及NKCC抑制劑(bumentanide)的反影皆減弱。雖然全量之NKCC1有增加而磷酸化之NKCC1卻下降。所以SPAK基因剔除小鼠在腎臟之NCC及血管之NKCC1的功能缺損會導致腎臟鹽分流失及血管擴張而表現低血壓。SPAK激酶可以成為未來開發新的降血壓藥的標靶物質。

次日(6月17日)早上出席大會之會長演講。由岡山大學醫齒藥學綜合研究科腎、免疫、內分泌代謝內科學教授，發表題目為：「全身を制御する腎臓 —33年の腎臓研究を顧みて；腎臓在全身の統合角色—33年腎臓相關研究之回顧」。

重點如下：

- 公元1628-1694 Marcello Malpighi、義大利、腎絲球發現者。
- 公元1736-1822 Domenico Cotugno、義大利 利用尿液鏡檢發現蛋白尿。
- 公元1789-1858 Richard Bright、法國 腎臟病學之父。
- 公元1809-1885 FriedrichGustafJacob Henle、德國 亨利氏管及尿液濃縮機轉之發現。
- 公元1853-1923 Robert Tigerstedt、瑞典 腎素的發現。
- 公元1883-1971 Donald Dexter Van Slyke、美國 酸鹼平衡之父。
- 公元1896-1947 Masugi Matazo、日本 實驗腎炎病理學之父。
- 公元1908-1977 Robert Franklin Pitts、美國 腎臟生理學之建立者。
- 公元1910-2005 Jacob Churg、波蘭 腎臟病理檢驗之建立者。



- 公元 1911-2009 Willem Johm Koff 、荷蘭 人工腎臟之父。
- 公元 1919-2003 Arthur Clifton Guyton 、美國 近代循環生理學之父。
- 公元 1919-現在 Joseph Edward Murray 、美國 腎臟移植之父。
- 公元 1949-現在 Peter Agre、美國 水通道發現記諾貝爾化學獎得主。

下午再與國立東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教授討論目前雙方在共同研究之進度及結果。並決議以「**Severe Metabolic Acidosis Causes Early Lethality in NBC1 W516X Knock-in Mice as a Model of Human Isolated Proximal Renal Tubular Acidosis**」為題名投稿至 Kidney International 雜誌。摘要如下：

作者::

Yi-Fen Lo, BS<sup>1</sup>, Sung-Sun Yang, MD, PhD<sup>1,2</sup>, George Seki, MD, PhD<sup>3</sup>, Hideomi Yamada, MD, PhD<sup>3</sup>, Shoko Horita, MD, PhD<sup>3</sup>, Osamu Yamazaki, MD<sup>3</sup>, Toshiro Fujita, MD, PhD<sup>3</sup>, Tomohiko Usui, MD, PhD<sup>4</sup>, Jeng-Daw Tsai, MD<sup>5</sup>, I-Shing Yu, PhD<sup>6</sup>, Shu-Wha Lin, PhD<sup>6</sup>, Shih-Hua Lin, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Graduate Institute of Life Sciences, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; <sup>2</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tokyo University, Tokyo, Japan;. <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tokyo University, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; <sup>6</sup>Graduate Institute of Medical Technology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

摘要

We have identified a novel homozygous nonsense mutation (W516X) in the kidney-type electrogenic sodium bicarbonate cotransporter (NBC1) in a Chinese girl with isolated proximal tubular acidosis (pRTA). To specifically address the pathogenesis of this nonsense NBC1 mutation, we created the NBC1 W516X knock-in mice corresponding to human W516X mutation. NBC1 mRNA and protein expression in the kidneys of NBC1<sup>+/W516X</sup> and NBC1<sup>W516X/W516X</sup> mice were virtually absent, indicating that nonsense-mediated mRNA decay (NMD) is involved in the defective transcription and translation of this mutation. NBC1<sup>W516X/W516X</sup> mice recapitulated the phenotypes of this patient with growth retardation, pRTA, and ocular abnormalities, but also showed anemia, several organ abnormalities, and early lethality before weaning. In isolated renal proximal tubules, both NBC1 activity and the rates of bicarbonate absorption were markedly reduced in NBC1<sup>W516X/W516X</sup> mice. Unexpectedly, there was no compensatory increase in mRNA expression of distal nephron anion exchanger 1 (AE1), a4 and B1 subunits of H<sup>+</sup>-ATPases. Alkali but not saline administration in NBC1<sup>W516X/W516X</sup> mice markedly prolonged the survival time well beyond weaning, dramatically decreased protein catabolism, and attenuated the other organ abnormalities. The prolonged survival with alkali therapy uncovered the development of corneal opacities due to corneal edema in NBC1<sup>W516X/W516X</sup> mice. These results, for the first time to our knowledge, directly revealed that NBC1 is essential for the bicarbonate absorption from renal proximal tubules as well as for the maintenance of corneal transparency and hydration.

NBC1<sup>WS16X/WS16X</sup> mice with pRTA may represent an animal model for metabolic acidosis and be useful for testing therapeutic inhibition of NMD *in vivo*.

第三日(6月18日)早上 出席大會之 Workshop 討論會 (2) 「尿細管トランスポーターの最新の知見；腎小管離子共同通道之新知」摘要如下：「腎臓は体液電解質の量と組成を維持・調節している重要な臓器である。腎尿細管各セグメントには、特徴的なトランスポーターが発現し機能している。最近10年間の電気生理学的、分子生物学的研究技法の開発により、新たな知見が蓄積されてきた。本ワークショップでは、以下の4つの課題について会場の参加者と共に討議して頂く：1) 糸球体の発生と障害に関わる中性アミノ酸輸送体 LAT の役割(楊)、2) アルドステロン／鉱質コルチコイド受容体と慢性腎臓病(長瀬)、3) 腎内アンジオテンシン系の活性化機序(清水)、4) インスリンと塩分感受性高血圧症をつなぐ新規インスリン-WNK4-NCC リン酸化カスケードの発見(蘇原)。」

「腎臓為維持、調節體議及電解質質與量之重要臓器。腎小管各個節段皆有不同の離子共同通道表現以發揮不同生理功能。最近十數年間利用電気生理學及分子生物學研究方法的進步，發現了許多新知。本討論會以下列四項議題與會場之參予者共同參予討論。(1) 腎絲球發育及功能障礙之中性胺基酸運輸通道(LAT)之角色、(2) 醛固酮-礦物質類固醇受器於慢性腎臓病變之角色、(3) 腎内血管收縮素之活化機轉、(4) 胰島素和鹽份感受性高血壓相關之 WNK4-NCC 磷酸化之發現。」特別在第四個議題中楊員亦參與其中研究，討論會中亦發表個人最新發現與看法。

下午再與國立東京醫科齒科大學 腎臓内科 内田 信一及佐佐 木成教授討論雙方在 WNK-SPAK/OSR1-NCC 訊息調控機轉研究合作之進一步事宜

6月19日搭早上班機回國。

## 心得及建議：

本次雖然會期只有兩天半之時間，但是與日本國內學者(國立東京醫科齒科大學 腎臟科 佐佐木 成教授、內田 信一教授及國立東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教做了深入及詳盡的討論並獲得進一步研究合作共識及主題。期待多出席國際型學會的機會不僅能充實新知並能與相關研究領域之學者當面討論的確是相當難得之機會。

建議能補助住宿費。